Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor : Professor Dr. med. H. A. Kühn

BEZIEHUNG ZWISCHEN DER SERUMKONZENTRATION NIEDERMOLEKULARER PLASMAPROTEINE (NPP) UND DER GLOMERULÄREN FILTRATIONSRATE (GFR).

Inaugural-Dissertation

verfaßt und dem
Fachbereich Medizin
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günter Roßkopf
aus Augsburg

Würzburg, 18. 10. 1978

1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor : Professor Dr. med. H. A. Kühn

BEZIEHUNG ZWISCHEN DER SERUMKONZENTRATION NIEDERMOLEKULARER PLASMAPROTEINE (NPP) UND DER GLOMERULÄREN FILTRATIONSRATE (GFR).

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und dem
Fachbereich Medizin
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günter Roßkopf
aus Augsburg

Würzburg, 18. 1o. 1978

Referent : Professor Dr. med. A. Heidland

Korreferent : Professor Dr. med. H. A. Kühn

Dekan : Professor Dr. med. O. Schrappe

Tag der mündlichen Prüfung : 27.5.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität Würzburg

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0147

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.0	EINLEITUNG	
2.0	PATIENTEN UND METHODEN	3
2.1	Untersuchte Personengruppen	3
2.1.1	Normalpersonen	
2.1.2	Nephrologische Patienten mit verschiedener GFR mit und ohne chronisch-intermittierender Dialysebehandlung.	
2.2	Quantitative immunologische Untersuchungsmethoden	4
2.2.1	Einfache radiale Immundiffusion nach MANCINI	
2.2.2	Elektroimmundiffusion nach LAURELL	
2.3	Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate	8
2.3.1	^{51}Cr-EDTA-Clearance	
2.3.2	Inulin-Clearance	
2.3.3	Kreatinin-Clearance	
2.4	Statistische Methode	10
2.5	Herkunft der benutzten Antikörper	11
3.0	ERGEBNISSE	12
3.1	Saures α_1-Glykoprotein	13
3.2	α_1-Antitrypsin	14
3.3	β_2-Glykoprotein I	15
3.4	β_2-Glykoprotein III	16

		Seite
	3.5 Lysozym	17
4.0	DISKUSSION	18
5.0	ZUSAMMENFASSUNG	22
6.0	LITERATUR	1-8

1.0 EINLEITUNG

Die Dysproteinaemie, Hypo- bzw. Hyperproteinaemie einzelner Plasmaproteine oder Fraktionen - ist ein häufiges klinische Leitsymptom nephrologischer Erkrankungen. Renale Proteinverluste, die auslösende Grundkrankheit, sekundäre Beteiligung anderer Organe, Zweiterkrankungen (primär oder sekundär) bzw. eiweißrestriktive Diät oder eine Kombination daraus sind ursächlich für quantitative Plasmaproteinvarianten bei nephrologischen Erkrankungen anzuschuldigen. Diese pathophysiologischen Phänomene werden umso deutlicher, je rascher und tiefer eine Nephropathie schicksalhaft in eine Niereninsuffizienz bzw. Uraemie einmündet. Gleichzeitig ergeben sich aber aus pathologischen Verschiebungen innerhalb des Plasmaproteinpatterns bzw. Proteinuriemusters wichtige diagnostische, prognostische und therapeutische Hinweise.

Erst die grundlegende Arbeit von MANCINI et al (1965) (49) ermöglichte die quantitative Erfassung von niedrigkonzentrierten Eiweißen im Serum und anderen Körperflüßigkeiten durch immunologische Reaktionen.

Deswegen konnte erst in den letzten Jahren die quantitative Plasmaproteinbestimmung im Rahmen der Nephrologie die Änderung der Serumkonzentrationen verschiedener Plasmaproteine bei akuten und chronischen Nierenerkrankungen (mit und ohne Dialysebehandlung) sowie die Frage nach möglicherweise bestehenden Gesetzmäßigkeiten aufklären, die diese

quantitativen Serumproteinveränderungen auslösen bzw. unterhalten. Aus der Fülle der sich anbietenden Fragestellungen beschränkt sich die vorliegende Arbeit auf die Untersuchung der Serumkonzentrationen einiger niedermolekularer Plasmaproteine (Molekulargewicht < 6o.ooo Dalton) im Rahmen chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysebehandlung bei unterschiedlicher glomerulärer Filtrationsrate (GFR) gemessen an der jeweiligen 51-Chrom-EDTA-Totalclearance bzw. der endogenen Kreatininclearance sowie dem Serumkreatinin.

Eine große Zahl klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen, vor allem von EVRIN und WIBELL (2o, 76) zeigten, daß der Niere nicht nur die Aufgabe der Ausscheidung, der Volumenregulation und endokrinen Funktion zukommt, sondern auch die des Katabolismus niedermolekularer Plasmaproteine, Peptide und einiger Hormone.

EVRIN und WIBELL (2o, 76) konnten erstmals zeigen, daß eine lineare Korrelation mit negativer Steigung zwischen log Serumkonzentration des $beta_2$-Mikroglobulins (Molekulargewicht 11.5oo Dalton) und log Inulinclearance besteht. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Beziehung zwischen der jeweiligen GFR und der Serumkonzentration von saurem $alpha_1$-Glykoprotein, $alpha_1$-Antitrypsin, $beta_2$-Glykoprotein I, $beta_2$-Glykoprotein III und Lysozym. Vor allem sollte überprüft werden, mittels statistischer Methoden, wie eng die Korrelation zwischen Serumkonzentration dieser Proteine und der jeweiligen glomerulären Filtrationsrate ist.

2.0 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Untersuchte Personengruppe

2.1.1 Normalpersonen

Zur Bestimmung der normalen Serumkonzentration der untersuchten Eiweiße wurde das Serum von je 1oo Männern und Frauen mit dem Durchschnittsalter von 26.1 Jahren (17 bis 41 Jahre) ausgewählt. Diese Personen waren anamnestisch, klinisch und laborchemisch gesund, wobei die weiblichen Probanden angaben für die Zeit der Untersuchung keine Ovulationshemmer zu sich genommen zu haben.

2.1.2 Nephrologische Patienten mit verschiedener GFR, mit und ohne chronisch intermittierende Dialysebehandlung.

Aus dem Patientengut der Klinik wurden Patienten ausgewählt, bei welchen wegen bestehender chronischer Glomerulonephritis, chronischer Pyelonephritis und anderer Nephropathien mehr oder weniger starke Einschränkungen der GFR bekannt waren. Dabei handelte es sich sowohl um konservativ-diätetisch behandelte Niereninsuffiziente (n = 5o für α_1-Glykoprotein; n = 5o für α_1-Antitrypsin; n = 5o für β_1-Glykoprotein-I; n = 5o für β_2-Glykoprotein-III und n = 13o für Lysozym), als auch um Patienten aus dem chronisch-intermittierenden Haemodialyseprogramm (n = 1o für α_1-Glykoprotein; n = 1o für α_1-Antitrypsin, n = 1o für β_2-Glykoprotein-I; n = 1o für β_2-Glykoprotein-III und n = 48 für Lysozym) als Beispiele für sehr geringe bis fehlende GFR.

2.2 Quantitative immunologische Untersuchungsmethoden

2.2.1 Einfache radiale Immundiffusion nach MANCINI

Die von MANCINI (49) beschriebene Methode beruht auf dem für das bloße Auge sichtbaren, in homogenem, erstarrtem Agarosegel suspendierten Antigen-Antikörperkomplex, sofern sich ausreichende Mengen hiervon nach erfolgter Antigen-Antikörperreaktion niederschlagen konnten.

Für unsere Zwecke wurden die von den BEHRING-Werken in den Handel gebrachten, bereits mit den entsprechenden Antikörpern beladenen und mit Antigen-(= Serum-)Auftragsstellen versehenen Reinstagarplatten verwendet. Zu jeder Platte wurde ein entsprechendes Standardserum mit genau definierter Antigenkonzentration mitgeliefert.

Mit Hilfe der Hamilton-Spritze wurden immer gleiche Volumina des Standardserums unverdünnt, dann 1:2 und 1:4 verdünnt auf die ersten drei Auftragsstellen (= zylindrischer Stanzeffekt in gleichmäßig dickem Agar) der Agarplatten einpipettiert. Die restlichen neun Auftragsstellen konnten in gleicher Weise für unverdünnte Patientenseren benützt werden. Nach einer Zeit von mindestens 48 bis höchstens 72 Stunden diffundierten die aufgetragenen Seren gleichmäßig, vollständig und radial zentrifugal in den die Auftragsstellen umgebenden antikörperhaltigen Agar. Die Größe der jeweiligen Fläche der scheibenförmigen Niederschläge nach stattgefundener Antigen-Antikörperreaktion konnte an Hand des Durchmessers leicht bestimmt werden. Dabei ist die Größe der Fläche des Niederschlages direkt proportional der vorherigen Serumkonzentration des Antigens, respektive des zu untersuchenden Eiweißes.

Die entsprechende Gleichung lautet :

$y = ax + b$, oder wenn

F = Fläche des Niederschlages

c = Konstante (= Steigung der Geraden in der Kurve)

Q_{Ag} = Antigenkonzentration

F_o = Fläche des Stanzloches im Agar

$$F = c \cdot Q_{Ag} + F_o$$

Die Größen c und F_o konnten mit Hilfe der Standardseren graphisch und rechnerisch ermittelt und die zu bestimmenden Serumkonzentrationen an der Graphik abgelesen werden. c ist indirekt proportional unter anderem der Antikörperkonzentration der vorgefertigten Agarplatten. (Siehe Abb. 1)

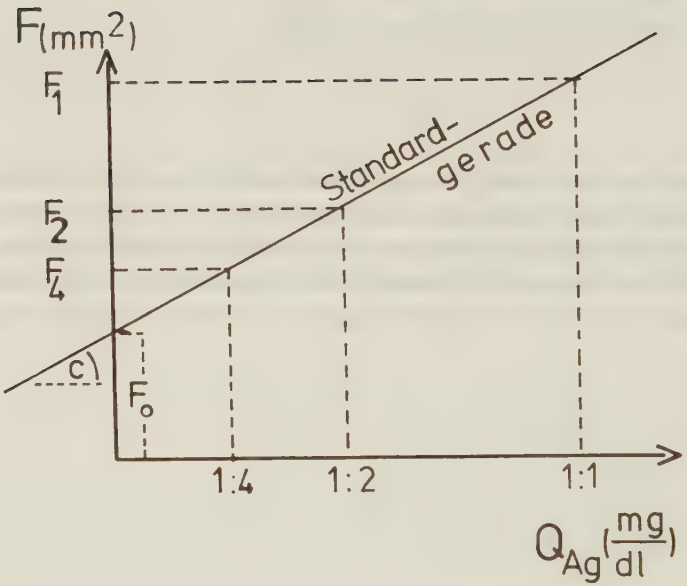

Abb. 1 : Graphik der ermittelten Standardkurve je Agarplatte

Die geschilderte Methode nach MANCINI hat ihre Grenzen in der Steigung der Geraden, die weder sehr steil noch sehr flach verlaufen darf, das heißt für unsere Untersuchung :

a) der Antikörper muß in geeigneter Konzentration im Agar vorliegen;
b) die Molarität des Antigens im Testserum sollte sich nicht wesentlich mehr als um eine Zehnerpotenz von der des Antikörpers unterscheiden;
c) die Niederschlagsflächen müssen eine mit der Lupe gut meßbare Größe besitzen.

Erfüllte ein zu untersuchendes Eiweiß nicht diese Forderungen, so wurde die Methode nach LAURELL (44) angewandt.

2.2.2 Elektroimmundiffusion nach LAURELL

Diese Methode der quantitativen Eiweißbestimmung beruht, wie die Methode nach MANCINI, auf dem Prinzip der Antigen-Antikörperreaktion, nur werden die Präzipitate bei niedrigen Serumeiweißkonzentrationen durch folgendes Verfahren sichtbar gemacht :
Die bei einem pH von 8.6 fast ausschließlich negativ geladenen Antigene wurden einem homogenen elektrischen Feld ausgesetzt, sodaß alle Antigene bis zu ihrer Berührung mit den im Agar fixierten Antikörpern in Richtung Anode wanderten, wodurch die bei MANCINI scheibenförmige Präzipitatfläche 'raketenförmig' auseinandergezogen wurde. Zum besseren Sichtbarmachen der Präzipitate wurden die Platten mit Coomassie-Brillant-Blue gefärbt. Die Länge der 'Rakete' war wiederum proportional der vorherigen Eiweißkonzentration im Serum bei jeweils gleichen Serumauftragsvolumina. Die Standardisierung erfolgte genau wie bei der MANCINI-Technik.

Die 'Raketentechnik' hat den Vorteil der schnelleren Durchführbarkeit und der ausreichenden Genauigkeit bei niedrigen Antigenkonzentrationen.

2.3 Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

2.3.1 ^{51}Cr-EDTA-Clearance

Äthylendiamintetraacetat (englische Abkürzung : EDTA) wird in der Niere genau wie Kreatinin, Inulin und viele andere Substanzen glomerulär filtriert und vom tubulären System in keiner Weise aktiv transportiert, das heißt, aus dem Primärharn nicht wieder reabsorbiert. Deshalb haben all diese Substanzen an der selben Niere die selbe Clearance, was von KULT in seiner Habilitationsschrift (Würzburg 1975) experimentell bestätigt werden konnte. Da aber, wie erwähnt, diese Substanzen nicht tubulär beeinflußt werden, sind die Clearances dieser Substanzen ein direktes Maß für die Filtrationsleistung der Niere.

2.3.2 Inulin-Clearance

Mit Hilfe einer Inulin-Infusion über mehrere Stunden wird ein konstanter Inulin-Serumspiegel erreicht (steady state). Während der Zeit des konstanten Inulin-Serumspiegels wird der Urin gesammelt und die Inulinmenge im Urin pro Zeit bestimmt.
Wegen der für den Patienten unangenehmen Dauertropfinfusion und der Blasenkathederisierung mit Spülung wird dieses Ver-

fahren heute durch die für den Patienten angenehmere ^{51}Cr-EDTA-Clearance Bestimmung ersetzt.

2.3.3 Kreatinin-Clearance

Die endogene Kreatinin-Clearance hat gegenüber der ^{51}Cr-EDTA-Clearance den Nachteil der physiologischerweise deutlich schwankenden Syntheserate, was sich besonders im kreatininblinden Bereich bei der Beurteilung der Filtrationsleistung der Niere bemerkbar macht.

$$C_{Kreatinin} = \frac{U \cdot V}{P}$$

wobei

$C_{Kreatinin}$ = endogene Kreatinin-Clearance
U = Kreatininkonzentration im Urin
V = Urinvolumen
P = Kreatininkonzentration im Serum.

Bei unseren Patienten wurde die Serum-Kreatininkonzentration unter der vereinfachenden Annahme eines linearen Anstiegs der Serum-Konzentration zwischen zwei Dialysen nach folgender Formel ermittelt :

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

wobei

P = gemittelte Kreatininkonzentration zwischen zwei Dialysen.
P_1 = Kreatininkonzentration kurz nach der n-ten Dialyse
P_2 = Kreatininkonzentration kurz vor der (n+1)ten Dialyse

2.4 Statistische Methode

Von den Normalseren wurde die mittlere Serumkonzentration (M) des jeweiligen Eiweißes berechnet :

$$M = \frac{S_1 + S_2 + \ldots\ldots + S_n}{n} = \frac{\sum_{n=1}^{n} S_n}{n}$$

wobei
S = einzelne Serumkonzentration
n = Anzahl der Seren.

Wenn d = Unterschied zwischen zwei Serumkonzentrationen $S_n - S_{n-1}$ so beträgt der mittlere Fehler σ :

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\Sigma(d^2)}{n - 1}}$$

und die Standardabweichung SD :

$$SD = \pm \frac{d^2}{2\,n}$$

Der Normbereich N liegt bei

$$N = M \pm 2\,SD$$

Da die Ergebniswerte der Serumkonzentrationen bei abnehmender GFR nicht der Wahrscheinlichkeitsverteilung unterlagen, sondern sich bei abnehmender GFR erhöhten, wurde eine Gerade der Form

$$y = ax + b \quad , \text{mit } a < o$$

bestimmt, von der die Ergebnispunkte den kleinsten Abstand hatten.

2.5 Herkunft der benutzten Antikörper

Außer den Antikörpern zur Bestimmung des Lysozyms, die von der Firma MEDAC in Hamburg geliefert wurden, kamen Antikörper bzw. M-Partigenplatten der BEHRING-Werke-AG, Marburg/L., einschließlich der Standard-Humanseren zur Verwendung.

3.0 ERGEBNISSE

An Hand der ermittelten Befunde ergaben sich folgende signifikanten Korrelationen zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Serumkonzentration der untersuchten Plasmaproteine, wobei die glomeruläre Filtrationsrate an Hand der jeweiligen ^{51}Cr-EDTA-Clearance bestimmt wurde :

3.1 Saures α_1-Glykoprotein

Normbereich 49.7 - 134.8 mg/dl

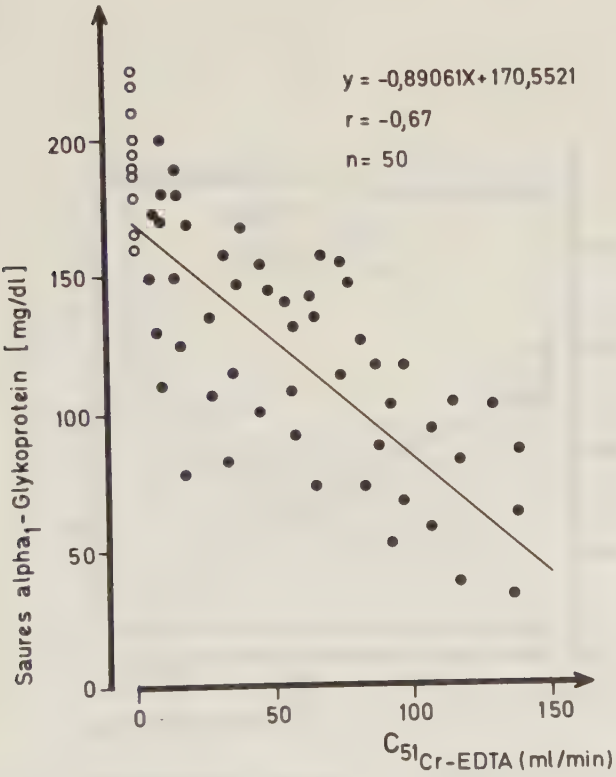

Abb. 2 : Serumkonzentration von saurem α_1-Glykoprotein in Abhängigkeit der GFR, bei 5o konservativ-diätetisch behandelten Patienten und 1o Dialysepatienten.

3.2 α_1-Antitrypsin

Normbereich 182.4 - 387.2 mg/dl

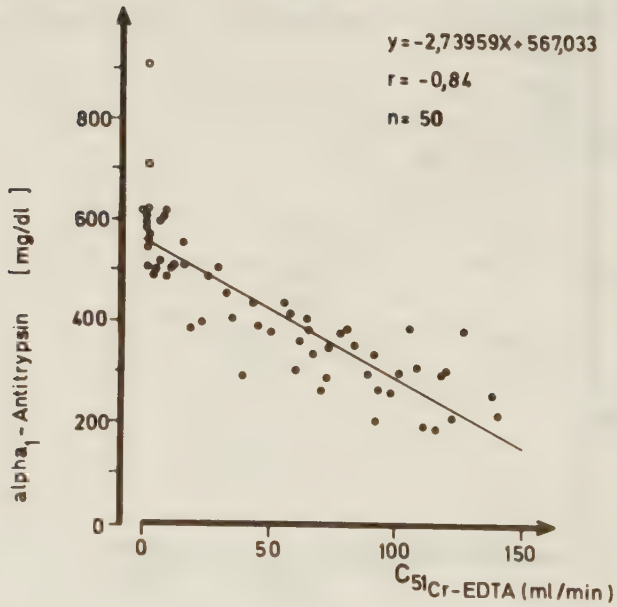

Abb. 3 : Korrelation zwischen der Serumkonzentration von α_1-Antitrypsin und der GFR bei 5o konservativ-diätetisch Behandelten und 1o Dialysepatienten.

3.3 β_2-Glykoprotein I

Normbereich 15.6 - 28.9 mg/dl

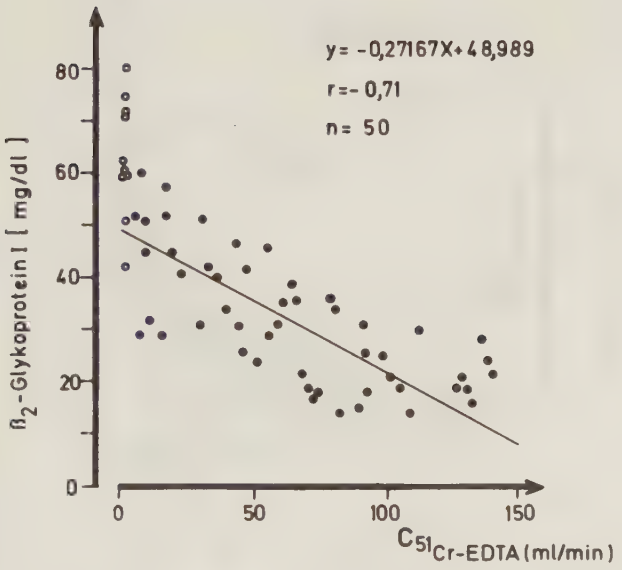

Abb. 4 : Korrelation zwischen der Serumkonzentration des β_2-Glykoprotein I und der GFR bei 50 konservativ-diätetisch Behandelten und 10 Dialysepatienten.

3.4 $ß_2$-Glykoprotein III

Normbereich 5.1 - 17.5 mg/dl

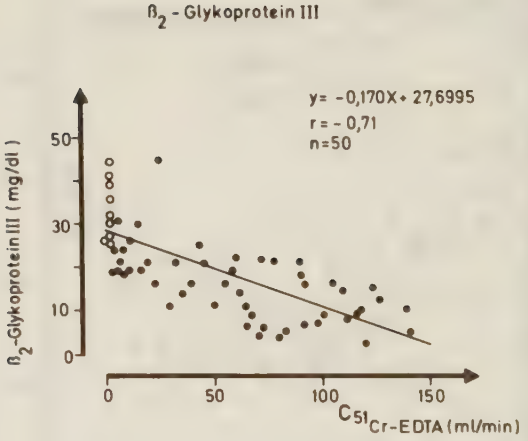

Abb. 5 : Korrelation zwischen der Serumkonzentration von $ß_2$-Glykoprotein III und der GFR bei 5o konservativ-diätetisch Behandelten und 10 Dialysepatienten.

3.5 Lysozym

Normbereich o.54 - 1.7o mg/dl

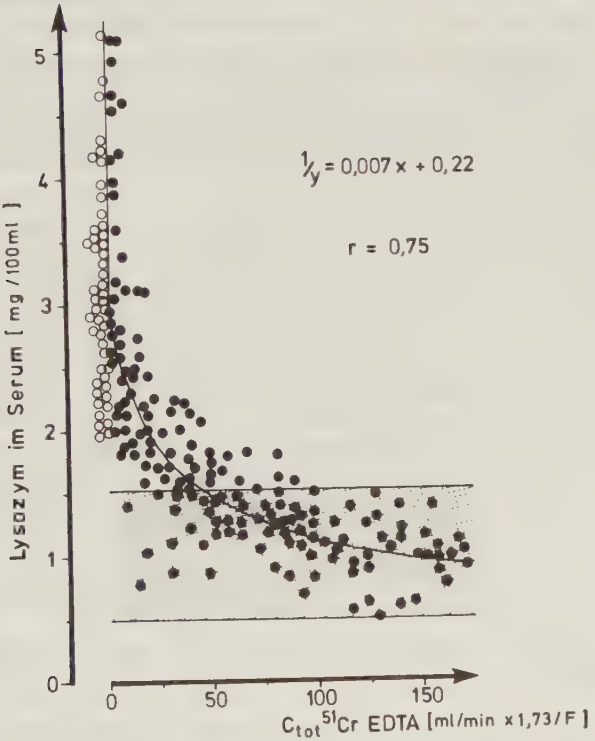

Abb. 6 : Korrelation zwischen der Serumkonzentration von Lysozym und der GFR bei 13o Niereninsuffizienten (konservativ-diätetisch behandelten) und 48 Dialysepatienten.

4.0 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir fünf nieder- bzw. mittelmolekulare Plasmaproteine mit einem Molekulargewicht zwischen 14.500 und 54.000 Dalton auf ihre filtratabhängige Plasmakonzentration :
Lysozym (Molekulargewicht 14.500 Dalton),
saures $alpha_1$-Glykoprotein (Molekulargewicht 40.000 Dalton),
$alpha_1$-Antitrypsin (Molekulargewicht 54.000 Dalton),
$beta_2$-Glykoprotein I (Molekulargewicht 40.000 Dalton) und
$beta_2$-Glykoprotein III (Molekulargewicht 35.000 Dalton).
Bei der Gegenüberstellung von jeweils errechnetem Glomerulumfiltrat (GFR als ^{51}Chrom-EDTA-Totalclearance) und immunologisch bestimmter Konzentration der einzelnen Plasmaproteine im Serum ergab sich eine signifikante inverse Beziehung zwischen der GFR und der Serumkonzentration für :
Lysozym, $beta_2$-Glykoprotein III, $beta_2$-Glykoprotein I, saures $alpha_1$-Glykoprotein und $alpha_1$-Antitrypsin.
Diese inversen Korrelationen beziehen sich auf den gesamten Filtratbereich.

Diese Befunde wurden unseres Erachtens teilweise nur dadurch ermöglicht, daß ein möglichst reines und homogen verteiltes Patientenkollektiv erstellt wurde. Patienten mit Erkrankungen anderer parenchymatöser Organe sowie des blutbildenden Systems wurden aus dieser Untersuchungsreihe ausgeschlossen.

Bei der Bestimmung der Serumkonzentration von saurem alpha$_1$-Glykoprotein ergeben sich nach CLEVE (11) erhöhte Werte vor allem bei Plasmozytom und Pneumonie. Ferner fanden HARALAMBIE (32) und TOKITA (7o) nach körperlicher Anstrengung erhöhte Werte. Nach SNYDER et al (62) beträgt der Serumspiegel bei Gesunden 69 $\pm$ 8 mg/dl, während Karzinomträger Werte von 255 $\pm$ 41 mg/dl erreichen.

Die die normale Syntheserate des alpha$_1$-Antitrypsins beeinflussenden Erkrankungen wie Lebercirrhose, basales Lungenemphysem (5, 12, 14, 17, 18, 25, 26, 27, 29, 38, 69) sowie deren Ursachen (22, 23, 42, 46, 47, 61, 66, 67, 68) konnten beim untersuchten Patientenkollektiv unwahrscheinlich gemacht werden. Der genetische β_2-Glykoprotein I-Mangel scheint nach HAUPT et al (36) und CLEVE et al (1o) autosomal-rezessiv vererbbar zu sein, wobei der Normalwert der Serumkonzentration nach CLEVE (1o) 16 - 3o mg/dl beträgt. Die Erhöhung des Lysozymspiegels erfolgt nach allen Steigerungen der Anzahl der im Körper befindlichen Granulozyten und Makrophagen (33, 51, 52, 53, 58, 77). SENNEKAMP et al (59) sicherten die Bedeutung des Lysozymanstieges im Verlauf der akuten und chronischen Abstoßungskrisen.

Bereits ab 1961 fanden COHNEN et al (13), HAUPT et al (35) und SCHULZE et al (64) eine auffallende Konzentrationserhöhung des β_2-Glykoprotein I, vor allem bei chronischer Glomerulonephritis und chronischer Pyelonephritis, allerdings ohne nach dem Grad der Filtrationseinschränkung zu differenzieren.

HANSEN et al (3o)(1971) führten auf Grund tierexperimen-

teller Untersuchungen die Erhöhung des Serum-Lysozyms bei künstlich niereninsuffizienten Ratten ausschließlich auf eine verminderte Abbaurate in der erkrankten Rattenniere zurück, was sie 1972 (32) durch ihre Untersuchung bei menschlichen Seren Niereninsuffizienter glaubten bestätigen zu können. EVRIN (2o, 21), BERNIER (7) und PETERSON (54) denken bei Erhöhung eines anderen Eiweißes des $ß_2$-Mikroglobulins in Urämikerseren ebenfalls an eine verminderte Abbaurate durch die teilweise ausgefallene Niere, wobei jedoch keiner der oben genannten Autoren einen Abbauweg, vermindert oder nicht, in der Niere beschrieb oder nachwies.

WIBELL et al (76) fanden eine lineare Korrelation mit negativer Steigung bei logarithmischem Auftrag beider Koordinaten zwischen Inulin-Clearance und niedermolekularen Plasmaproteinen.

In Übereinstimmung mit den Befunden der oben angeführten Autoren sind die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse zu bewerten. An Hand der von uns erhobenen Befunde erscheint es wahrscheinlich, daß die Ursache des Anstiegs der von uns gemessenen Serumkonzentrationen der niedermolekularen Plasmaproteine zumindest teilweise oder im Wesentlichen in der Reduktion der glomerulären Filtrationsleistung der Niere zu suchen ist. Statistisch gesehen ist die Filtratabhängigkeit der relativ kleinmolekularen Glykoproteine wesentlich geringer als die anderer Plasmaproteine. Wahrscheinlich ist dies Folge ihrer großen elektrischen Ladungsdichte und nicht nur der Konfiguration und des Molekulargewichtes.

Da die von uns gemessenen Proteine aber im Urin nur in Spuren nachgewiesen werden können muß, vermutet werden, daß der größte Teil der nach glomerulärer Filtration im Primärharn erscheinenden nieder- bis mittelmolekularen Plasmaproteine tubulär rückresorbiert wird und deswegen nicht im Urin erscheint. Dadurch könnte als Resumee dieser Untersuchungen gefolgert werden, daß die Niere zumindest für die von uns gemessenen Plasmaproteine eine zentrale Rolle im Katabolismus und in der Regulation des Plasmaspiegels dieser nieder- und mittelmolekularen Plasmaproteine spielt. Dies scheint nahezu für den gesamten Filtratbereich bis zur Niereninsuffizienz bzw. Uraemie zu gelten.

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden fünf nieder- bzw. mittelmolekulare Plasmaproteine mit einem Molekulargewicht zwischen 14.500 und 54.000 Dalton auf ihre filtratabhängige Plasmakonzentration untersucht :
saures alpha$_1$-Glykoprotein, alpha$_1$-Antitrypsin, beta$_2$-Glykoprotein I, beta$_2$-Glykoprotein III und Serumlysozym.
Bei der Gegenüberstellung von jeweils errechnetem Glomerulumfiltrat (GFR als ^{51}Chrom-EDTA-Totalclearance) und immunologisch bestimmter Konzentration der einzelnen Plasmaproteine im Serum ergab sich eine signifikante inverse Beziehung zwischen der GFR und der Serumkonzentration für die oben angeführten Proteine.

Statistische gesehen war die Filtratabhängigkeit der kleinmolekulareren Glykoproteine wesentlich geringer als die anderer Proteine. Dies ist wahrscheinlich Folge ihrer großen elektrischen Ladungsdichte und nicht nur der Konfiguration und des Molekulargewichtes.

Aus den Untersuchungen kann gefolgert werden, daß die Niere wahrscheinlich eine zentrale Rolle im Katabolismus und in der Regulation des Plasmaspiegels nieder- und mittelmolekularer Plasmaproteine spielt. Dies scheint wahrscheinlich über den gesamten Filtratbereich bis zur

dekompensierten Niereninsuffizienz zu gelten.

6.0 LITERATURVERZEICHNIS

1) AIGNER, A., GABL, F. : α_1-Antitrypsin bei chronischem Lungenemphysem. Wiener klin. Wschr. 82 (1970) 378

2) BARRATT, T.M., CRAWFORD, R. : Lysozym excretion as a measure of renal tubular disfunction in children. Clin. Sci. 39 (1970) 457

3) BECKER, W., RAPP, W., SCHWICK, H.G., STÖRIKO, K. : Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Ztschr. f. klin. Chem. 6 (1968) 113

4) BECKER, W., SCHWICK, H.G., STÖRIKO, K. : Immunologic determinations of proteins found in low concentrations in human serum. Clinical Chemistry 15 (1969) 649

5) BERG, N.O., ERIKSSON, S. : Liver disease in adults with α_1-Antitrypsin deficiency. New England J.of Med. 287 (1972) 1264

6) BERGGAARD, J., BAERN, A.G. : Isolation and properties of a low molecular weight β_2-globulin occurring in human biological fluids. J. bio. Chem. 243 (1968) 4095

7) BERNIER, G.M., CONRAD, M.E. : Catabolism of human β_2-microglobulin by the rat kidney. Amer. J. of Physiol. 217 (1969) 1359

8) CAMPARA, J.L., CRAIG, J.R., PETERS, R.L., REYNOLDS, T.B. : Cirrhosis associated with partial deficiency of α_1-Antitrypsin in adult. Ann. inern. Med. 78 (1973) 233

9) CARPENTER, CH.B., AUSTEN, K.F. : The early diagnosis of renal allograft rejection. Human Transplantation (Rapaport a. Dausset) S. 151 Grune and Stratton 1968

1o) CLEVE, H. : Genetic studies on the deficiency of β_2-Glycoprotein-I of human serum. Humangenetic 5 (1968) 294

11) CLEVE, H., STROHMEYER, G. : Quantitative Veriationen von Serumglykoproteinen bei pathologischen Prozessen; Bestimmung von saurem α_1-Glykoprotein, Gc und α_2-Makroglobulin mit der radialen Immunodiffusion. Klin. Wschr. 45 (1967) 1o51

12) COHEN, K.L., RUBIN, P.E., ECHEVARRIA, R.A., SHARP, H.L., FEAGUE, P.O. : α_1-Antitrypsin-deficiency, emphysema and cirrhosis in adults. Ann. Intern Med. 78(1973) 277

13) COHNEN, G. : Immunochemical quantitation of β_2-Glycoprotein-I in various disease. J.Lab.Clin.Med. 75 (197o) 212

14) EDMONDSON, H.A., STEINER, P.A. : Primary carcinomy of the liver. Cancer 7 (1954) 467

15) ERIKSSON, S. : Studies in α_1-Antitrypsin deficiency. Acta med. scand. 117 (1965) 175

16) ERIKSSON, S. : Studies in an α_1-Antitrypsin deficiency. Acta med. scand. (1965) 432

17) ERIKSON, St., HÄGERSTRAND, J. : Cirrhosis and malignant hepatoma in α_1-Antitrypsin deficiency. Acta med. scand. 195 (1974) 452

18) ERKSTAM, G., KIVILOOG, J., OSTLING, E. : α_1-Antitrypsin deficiency and chronic pulmonary disease. Scand. J. Resp. Dis. 49 (1968) 311

19) EVRIN, P.E., PETERSON, P.A., WIDE, L., BERGGAARD, J. : Radioimmunoessay of β_2-microglobulin in human biological fluids. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 28 (1971) 439

2o) EVRIN, P.E., WIBELL, L. : Serum β_2-microglobulin in various disorders. Clin. chem. Acta 43 (1973) 183

21) EVRIN, P.E., WIBELL, L. : The serum levels and urinary excretion of β_2-microglobulin in apparently healthy subjects. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29 (1972) 69

22) FAGERHOL, M.K. : The Pi-system. Genetic variants of serum α_1-Antitrypsin. Ser. Hematol. 1 (1968) 153

23) FAGERHOL, M.K., LAURELL, C.B. : The Pi-system-inhibited variants of serum α_1-Antitrypsin. Progr. in Med. Gen. 7 - 96 Grune and Stratton, London, 197o

24) FAGERHOL, M.K., LAURELL, C.B. : The polymorphism of "prealbumins" and α_1-Antitrypsin in human sera. Clin. Chim. Acta 16 (1967) 16

25) FALK, G.A., SISKIND, G.W., SMITH, J.P. : Chronic obstructive pulmonary disease : A subgroup of patients identified by serum α_1-Antitrypsin and immunoglobin pattern. Amer. rev. resp. Dis. 1o3 (1971) 18

26) GHERARDI, G.J. : α_1-Antitrypsin deficiency and its effect on the liver. Hum. Path. (1971) 173

27) GLASGOW, J.F., LYNCH, M.J., HERECZ, A., LEVISON, H., SUSS-KORTSAK, A. : α_1-Antitrypsin deficiency in association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in two sibs. Amer. J. of Med. 54 (1973) 181

28) GREGOIRE, F., LAMBERT, P.P. : Clin. Sci. 25 (1963) 243

29) GUENTER, C.A. et al.: The pattern of lung disease associated with α_1-Antitrypsin deficiency. Arch. Intern. Med. 122 (1968) 254

3o) HANSEN, N.E., KARLE, H., ANDERSEN, V. : Lysozyme turnover in the rat. J. Clin. Invest. 5o (1971) 1473

31) HANSEN, N.F., KARLE, H., ANDERSEN, V., ØLGAARD, K. : Lysozyme turnover in man. J. of Clin. Invest. 51 (1972) 1146

32) HARALAMBIE, G. : Changes of serum-glycoprotein levels after long-lasting physical exercise. Clin. Chim. Acta. 27 (1970) 475

33) HARRISON, J.F., LUNT, G.S., SCOTT, P., BAINEY, J.D. : Urinary lysozyme, ribonuclease and low molecular-weight protein in renal disease. Lancet 1 (1968) 371

34) HARRISON, J.F., PARKER, R.W., DE SILVA, K.L. : Lysozymuria and acute disorders of renal function. J. clin. Path. 26 (1973) 278

35) HAUPT, H., HEIDE, K. : Isolierung und Kristallisation von β_2-Glykoprotein-I aus Humanserum. Clin. Chim. Acta 14 (1966) 418

36) HAUPT, H., SCHWICK, H.G., STÖRIKO, K. : Über einen erblichen β_2-Glykoprotein-I-Mangel. Humangenetik 5 (1968) 291

37) HAYSLETT, J.P., PERILLIE, P.E., FINCK, S.C. : Urinary muraminidase and renal disease. New England J. of Md. 279 (1968) 506

38) HEPPER, N.G. et al : The prevalence of α_1-Antitrypsin deficiency in selected groups of patients with chronic lung disease. Mayo Clin. Proc. 44 (1969) 697

39) HUNTER, C.C.jr., PIERCE, J.A., LA BORDE, J.B. : α_1-Antitrypsin deficiency. J. Amer. med. Ass. 209 (1968) 93

40) ISHAK, K.G., JENIS, E.H., MARSHALL, M.L., BOLTON, B.M., BATTISTONE, G.C. : Cirrhosis of the liver associated with α_1-Antitrypsin deficiency. Arch. Path. 94 (1972) 445

41) KUEPPERS, F., BEARN, A.G., : A possible experimental approach to the association of α_1-Antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema. Proc. soc. exp. Biol. (N.Y.) 121 (1966) 1207

42) KUEPPERS, F., FALLAR, R., LARSON, R.K. : Obstructive lung disease and α_1-Antitrypsin deficiency gene heterozygosity. Science 165 (1969) 898

43) KULT, J., LÄMMLEIN, CH., RÖCKEL, A., HEIDLAND, A. : $Beta_2$-Mikroglobulin im Serum - ein Parameter des Glomerulumfiltrates. Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974) 1686

44) LAURELL, C.B., ERIKSSON, S. : The electrophoretic α_1-Globulin pattern of serum in α_1-Antitrypsin deficiency. Scand. J. Clin. and Lab. Invest. 15 (1963) 132

45) LEMPERLE, G., MÜLLER, E., MICHAELIS, W., WIECZOREK, U. : Die Bestimmung des Lysozyms im Serum und Urin nach Nierentransplantation. Langenbeck's Arch. Chir. 325 (1969) 719

46) LIEBERMANN, J. : Heterozygous and homozygous α_1-antitrypsin deficiency in patients with pulmonary emphysema. New England J. Med. 281 (1969) 279

47) MAKINO, S., LOUIS CHOREY, M.D. et al. : Emphysema with hereditary α_1-antitrypsin deficiency masquerading as asthma. J. Allergy 46 (197o) 4o

48) MAKINO, S., REED, C.E. : Distribution and elimination of exogenous α_1-Antitrypsin. J. Lab. Clin. Med. 75 (197o) 742

49) MANCINI, G., CARBONARA, O., HEREMANS, J.F. : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2 (1965) 234

5o) MILLER, F., KUSCHNER, M. : α_1-antitrypsin deficiency, emphysema, necrotizising angitis and glomerulonephritis. Amer. J. Med. 46 (1969) 615

51) MORRIS, R.C., UECKI, I., SEBASTIAN, A. : Lysozymuria in acidification defects of the proximal nephron. Clin. Research 15 (1967) 142

52) MUGGIA, F.M., HEINEMANN, H.O., FARHANGI, M., OSSERMANN, E.F. : Lysomuria and renal tubular disfunction in monozytic and myelomonozytic leukemia. Amer. J. Med. 47 (1969) 351

53) PERILLIE, P.E., KOPLAN, S.S., LEFKOWITZ, E. : Studies of muraminidase (lysozyme) in leukemia. J.A.M.A. 203 (1968) 317

54) PETERSON, P.A., EVRIN, P.E., BERGGAARD, J. : Differention of glomerular, tubular and normal proteinuria : Determination of urinary excretion of β_2-microglobulin, albumin and total protein. J. clin. Invest. 48 (1969) 1189

55) PISCATOR, M. : Proteinuria in chronic Cadmium poisoning IV Gel filtration and ion-exchange chromatography of writing proteins from Cadmium workers. Arch. Environ Health 12 (1966) 345

56) POORTMANS, J.R. : Further studies on thermosolubile proteins in serum and urine. Clin. Chim. Acta 30 (1970) 671

57) PORTER, C.A., MOURAT, A.P., COOK, P.J.L., HAINES, P.W.E., SHILKIN, K.B., WILLIAMS, R. : α_1-antitrypsin deficiency and neonatal hepatitis. Brit. med. J. 3 (1972) 435

58) PROCKOP, D.J., DAVIDSON, W.D. : A study of urinary and serum lysozyme in patients with renal disease. New England J. Med. 270 (1964) 269

59) SENNEKAMP, J., RICKEN, D., SIEDECK, M., HILDENBRAND, G. : Lysozym im Urin als Indikator der akuten und chronischen Abstoßungskrisen bei 17 Patienten mit Nierentransplantation. Klin. Wschr. 51 (1973) 748

60) SHARP, H.A. : α_1-antitrypsin deficiency. Hosp. Pract. 83 (1971) 92

61) SHARP, H.L., BRIDGES, R.A., KRIWIT, W., FREIER, E.F. : Cirrhosis associated with α_1-antitrypsin deficiency : a previously unrecognized inherited disorder. J. Lab. clin. Med. 73 (1969) 394

62) SNYDER, S., ASHWELL, G. : Quantitation of specific serum glycoproteins in malignancy. Clin. Chim. Acta 34 (1971) 449

63) SCHULZE, H.G., HAUPT, H. und HEIDE, K. : Isolierung und Charakterisierung von β_2-Glykoprotein-III aus Humanserum. Klin. Wschr. 46 (1968) 981

64) SCHULZE, H.E., HEIDE, K. und HAUPT, H. : Über ein bisher unbekanntes β_2-Globulin des Humanserums. Naturwissenschaften 48 (1961) 719

65) SCHWICK, H.G., HAUPT, H., HEIDE, K. : Isolierung und Charakterisierung von β_2-Glykoprotein-III aus Humanserum. Klin. Wschr. 46 (1968) 981

66) TALAMO, R.G., BLENNERHASSET, J.B., AUSTEN, K.F. : Familial emphysema and α_1-antitrypsin deficiency. New. Engl. J. Med. 275 (1966) 1301

67) TALAMO, R.G., BLENNERHASSET, J.B., AUSTEN, K.F. : Hereditary α_1-antitrypsin deficiency. New Engl. J. Med. 278 (1968) 345

68) TALAMO, R.G., LEVISON, H., LYNCH, M.J., HERECZ, A., HYSLOP, N.E., BAIN, H.W. : Symptomatic pulmonary emphysema in childhood associated with hereditary α_1-antitrypsin deficiency and elastase inhibitor deficiency. J. Pediat. 79 (1971) 20

69) TARKOFF, M.P., KUEPPERS, F., MILLER, W. : Pulmonary emphysema and α_1-antitrypsin deficiency. Amer. J. Med. 45 (1968) 220

70) TOKITA, K., SCHMID, K. : Clin. Chim. Acta 17 (1967) 39

71) VAUGHAN, R.F., JACOX, R.F., GRAY, B.A. : J. Clin. Invest. 46 (1967) 266

72) WALRAVENS, P.E., LATERRE, C., HEREMANS, J.F. : Studies on tubular proteinuria. Clin. Chim.Acta 19 (1968) 1o7

73) WAUTERS, J.P., FAVRE, H. : L'intérêt de la mesure du lysozyme urinaire dans le diagnostique des néphropathies. Schweiz. Med. Wschr. 1oo (197o) 19o3

74) WELCH, H.M., REINER, M.F., HAMMERSTEIN, G. : Antitrypsin deficiency in pulmonary disease : the significance of intermediate levels. Ann. Intern. Med. 71 (1969) 533

75) WERNER, M., COHNEN, G. : Changes in serum proteins in the immediate postoperative period. Clin. Sci. 36 (1969) 173

76) WIBELL, L., EVRIN, P.E., BERGGAARD, J. : Serum β_2-microglobulin in renal disease. Nephron 1o (1973) 32o

77) WILSON, A.T., HADLEY, W.P. : Urinary lysozyme. III. Lysozymuria in children with nephrotic syndrome. J. Pediat. 36 (195o) 199

78) WOCHNER, R.D., STROBER, W., WALDMANN, T.A. : J. Experimental Med. 126 (1967) 2o7

Herrn Professor Dr. med. A. Heidland danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Dr. med. habil. J. Kult gilt mein Dank für sein unermüdliches Interesse, wesentliche praktische und theoretische Ratschläge sowie für fruchtbare wissenschaftliche Diskussionen.

Herrn Professor Dr. med. H. A. Kühn, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes.

L e b e n s l a u f

Am 25.6.1948 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Richard Roßkopf und seiner Ehefrau Liselotte, geborene Stöver, in Augsburg geboren.
Im September 1954 erfolgte die Einschulung und im September 1959 der Übertritt in das mathematisch-naturwissenschaftliche Holbein-Gymnasium in Augsburg, wo ich im Juli 1968 das Zeugnis der Reife erhielt.
Im Oktober desselben Jahres begann ich das Studium der Zahnheilkunde in Hamburg. Nach der zahnärztlichen Vorprüfung im April 1971 setzte ich das Studium der Zahnmedizin in Würzburg fort. Im Oktober 1971 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Medizin in Würzburg und legte im Juli 1972 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach bestandener zahnärztlicher Prüfung erhielt ich im Februar 1974 die zahnärztliche Approbation. Danach erfolgte Tätigkeit in mehreren zahnärztlichen Praxen für insgesamt zwei Jahre und Beendigung des Studiums der Medizin mit der ärztlichen Prüfung im August 1976.
Im Oktober desselben Jahres heiratete ich meine Kollegin, Fräulein Ulrike Richter. Zusammen mit meiner Ehefrau absolvierte ich die zwölfmonatige Medizinalassistentenzeit am Städtischen- und Kreiskrankenhaus Wunsiedel-Marktredwitz.
Im Oktober 1977 erhielt ich die ärztliche Approbation.
Seit dem 28.11.1977 erfülle ich meine Wehrpflicht als Stabsarzt.

Günter Roßkopf

Marktredwitz, den 27.1o.1978

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80